N° 330

ÉTUDE

SUR

LES ACONITS

ET

LEURS ALCALOÏDES

SYNTHÈSE

PRÉSENTÉE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

le 27 juin 1883

PAR

Henri SIBOURG

Né à Livron (Drôme)

Interne des hôpitaux de Montpellier (Concours de 1882)

Pour obtenir le grade de Pharmacien de 1re classe

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CRISTIN, SERRE ET RICOME, RUE VIEILLE-INTENDANCE, 5

1883

École Supérieure de Pharmacie de Montpellier.

PROFESSEURS

MM. J.-E. DIACON (I. P.), DIRECTEUR. . *Chimie générale.*

J.-E. PLANCHON ✠ ✠✠ (I.P.) { *Histoire naturelle des médicaments.* / *Botanique.*

F. JEANJEAN (I. P.) . . . . . *Chimie analytique et Toxicologie.*

L. SOUBEIRAN ✠✠✠✠ . . . . . *Pharmacie.*

E. PAUCHON, chargé de cours. . *Physique.*

B. CAUVY (I. P.), professeur honoraire

AGRÉGÉS

MM. TH. MALOSSE ✠.
G. MASSOL.
N...

Secrétaire : F.-J. BLAISE.

NOTA. — L'Ecole de pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats, dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES GRAND'MÈRES

A TOUS MES PARENTS

H. SIBOURG.

A Monsieur le Docteur Léon SOUBEIRAN

Professeur à l'Ecole Supérieure de pharmacie de Montpellier

A MES COLLÈGUES D'INTERNAT

A MES AMIS

H. SIBOURG.

INTRODUCTION

De tous temps l'aconit a appartenu à la matière médicale et son rôle dans la thérapeutique a pris une importance croissante à mesure que ses propriétés ont été mieux connues et son principe actif mieux étudié.

Dans ces dernières années surtout, bon nombre de chimistes et de physiologistes se sont occupé de la question des aconits, et les recherches de Duquesnel en France, Groves, Wright et Luff en Angleterre, ont conduit à la découverte, pour chaque espèce d'aconit, d'un alcaloïde cristallisé, ayant une composition chimique déterminée et une intensité d'action sensiblement constante.

Sur une question étudiée par tant de savants distingués, nous n'avons pas la prétention de faire un ouvrage de recherches personnelles. Notre but est simplement de présenter un exposé des découvertes acquises à la science jusqu'à notre époque sur les divers aconits et leurs alcaloïdes. Nos efforts seront assez récompensés, si nos Juges veulent bien accueillir notre modeste travail malgré ses imperfections.

Ce travail est divisé en quatre parties :

Dans la première, après avoir donné les caractères généraux des aconits et fait un historique succinct, nous décrivons chaque espèce au point de vue botanique d'abord, et au point de vue de la matière médicale ensuite.

Dans la deuxième partie, nous traitons de la préparation des alcaloïdes de chaque espèce d'aconit et de leurs réactions chimiques. Nous insisterons sur les plus importantes : l'aconitine cristallisée, la pseudo-aconitine et la japaconitine, en

montrant l'analogie de leurs propriétés chimiques et de leurs produits de dédoublement.

La troisième partie est consacrée à la pharmacologie.

Après quelques considérations sur les divers aconits et leurs alcaloïdes au point de vue de leur activité, nous énumérons les diverses préparations d'aconit et les formes sous lesquelles l'aconitine est employée.

Dans la quatrième partie, nous donnons un aperçu des propriétés physiologiques de l'aconit et de l'aconitine, de leurs applications thérapeutiques et enfin de la toxicologie de ces agents.

Avant de terminer cette introduction, qu'il nous soit permis d'adresser nos plus sincères remercîments à M. le professeur Soubeiran qui nous a inspiré notre sujet, et a mis à notre disposition, avec une extrême obligeance, des documents précieux sur les aconits.

Merci également à notre cher ami Pilatte pour les services qu'il nous a rendus dans l'interprétation des textes anglais.

ÉTUDE

SUR LES

ACONITS ET LEURS ALCALOÏDES

PREMIÈRE PARTIE.

—

BOTANIQUE ET MATIÈRE MÉDICALE.

Les aconits appartiennent à la tribu des Helléborées de la famille des Renonculacées.

M. Baillon les rattache au genre *Delphinium* et les divise en deux sections : *Aconitum* et *Lycoctonum*.

Caractères généraux des aconits. — Les aconits sont des plantes herbacées vivaces, à part quelques espèces qui sont annuelles. Ils ont de 1 mèt. à 1 mèt. 50 de hauteur.

Feuilles alternes sans stipules, les inférieures portées sur

un long pétiole, les supérieures presque sessiles ; feuilles palmatilobées ou palmatiséquées.

Fleurs disposées en grappes simples ou en panicules (grappes composées). Chaque fleur est placée à l'aisselle d'une bractée mère et supportée par un pédicelle qui se renfle sous le périanthe, et porte vers cette hauteur deux petites bractées latérales.

La fleur d'un aconit se compose d'un calice à 5 sépales, colorés, quinconciaux dans le bouton et dissemblables. Le sépale supérieur a la forme d'un casque, d'un éperon et quelquefois d'un cornet. Il recouvre les deux sépales latéraux qui sont orbiculaires. Les deux derniers sépales moins larges et plus longs que les précédents, sont aussi plus petits ; ils sont inégaux et le sépale tout à fait extérieur est aussi le moins développé.

La corolle se compose de 8 pétales dont deux seulement, ceux qui sont opposés au sépale supérieur, se développent. Ces deux pétales se composent d'un long onglet canaliculé, en forme de gaîne, qui porte un capuchon de forme variée ressemblant à un bonnet phrygien et divisé inférieurement en deux lèvres. Ces deux pétales sont généralement logés dans la concavité du sépale supérieur.

Les autres pétales, situés sur les côtés et la face antérieure de la fleur, ont la forme de languettes pétaloïdes et disparaissent quelquefois complètement dans certaines espèces. Certains considèrent ces pétales avortés comme des étamines transformées.

Les étamines sont nombreuses, insérées suivant une ligne spirale sur un réceptacle convexe. Chaque étamine est formée d'un filet libre aplati inférieurement et paraît ainsi bordé de deux ailes membraneuses qui lui donnent l'aspect pétaloïde.

Les anthères sont basifixes, biloculaires, introrses, déhiscentes, suivant leur longueur.

Les carpelles sont au nombre de 3, 5 et quelquefois 6, 8 et au-delà ; libres et composés chacun d'un ovaire uniloculaire, s'allongeant supérieurement en un style aigu, stigmatifère seulement en haut et suivant l'angle interne du carpelle.

L'ovaire contient une double série verticale d'ovules anatropes, insérés sur un placenta qui occupe son angle interne.

Ces carpelles transformés à la maturité en follicules déhiscents suivant la longueur de leur angle interne et produisant des graines noirâtres, ovoïdes ou tétraédriques, à surface extérieure ridée et rugueuse. Ces graines renferment un albumen charnu, abondant, portant à son sommet un petit embryon renversé.

Les aconits se rencontrent en général dans les régions tempérées de l'hémisphère boréal des deux continents. Les espèces d'aconits sont très nombreuses et on n'en compte pas moins d'une soixantaine, indépendamment d'un grand nombre de variétés.

Ces différentes espèces peuvent être divisées en deux sections, les *Aconitum* et les *Lycoctonum*, et les *Aconitum* en trois sous-sections : 1° *Napellus ;* 2° *Anthora ;* 3° *Cammarum*.

Avant de passer à l'étude de chacune de ces espèces d'Aconit, disons quelques mots de l'étymologie et de l'origine du mot *Aconit*. Certains le font dériver d'*ακονη* (rocher), parce qu'il croît habituellement sur les montagnes. D'autres prétendent que l'aconit tire son nom d'Acones, village des Peryandis.

L'aconit était connu des Anciens comme un poison redoutable. Nous voyons la mythologie le faire naître de l'écume du fameux Cerbère et servir à la préparation des terribles poisons de Médée.

Matthiole l'appelle *Vulparia* ou *Luparia ;* Avicenne le nomme *Strangulator*, *leopardi*, à cause de l'action toxique exercée sur les renards, les loups et autres animaux qui viennent à en manger. Dioscoride, Aétius, Pline, le citent comme un poison redoutable.

Matthiole, dans sa description de la plante, dit que « la »tige a, au sommet, un heaume semblable à celui d'un homme »d'armes (pour montrer qu'il est armé envers et contre tous »les animaux), où est inclose sa semence, contenant un cruel »venin, mortel et diabolique, par une occulte et indiscible »cause. » Comme on le voit, les Anciens qui n'avaient pas l'idée du principe actif des Aconits, attribuaient ses propriétés toxiques à une cause mystérieuse résidant dans la plante. Depuis, de nombreux travaux ont permis d'arriver successivement, comme nous le verrons dans la suite, à la découverte de ce principe actif, l'Aconitine.

Aconitum napellus.

L'*Aconitum napellus* a reçu les diverses dénominations de : coqueluchon, capuchon, madriette, casque, capuchon de moine, fleur en masque, casque de Jupiter, casque de Vénus, char de Vénus.

Il tire ces différents noms de sa fleur. La partie supérieure de cette fleur simule assez bien un casque qui, une fois soulevé et rejeté en arrière, laisse apercevoir les deux pétales supérieurs qui apparaissent comme deux petites tourterelles attelées à un char.

Dans certains pays, on l'a aussi appelé pistolet, à cause, précisément, de ces deux pétales supérieurs qui affectent un peu la forme d'un pistolet.

L'*Aconitum napellus* est caractérisé par ses fleurs bleues,

blanches ou pourprées, mais jamais jaunes; son calice caduc, son sépale supérieur à dos convexe, semi-circulaire et quelquefois naviculaire. Ses feuilles sont d'un vert-noirâtre sur la face supérieure et vert-pâle sur la face inférieure; elles ont de 3 à 15 centimètres y compris le pétiole qui est creusé en gouttière. Le limbe est de forme circulaire, mais divisé en 3 segments principaux, dont les latéraux sont eux-mêmes subdivisés en 2 ou 3 segments secondaires qui sont encore découpés en lanières étroites et pointues, au nombre de 2 à 5.

La racine est napiforme (d'où le nom de *napellus*, petit navet); elle a 5 à 12 centimètres de longueur sur 2 à 3 de largeur à la partie supérieure et porte de nombreuses radicules.

A l'époque de la floraison, on voit se développer dans une des écailles situées à la partie supérieure de la racine, un petit bourgeon et au-dessous une racine blanchâtre qui sont destinés à remplacer la tige et la racine mère l'année suivante. C'est même le caractère qui, d'après Flückiger, permet de distinguer le napel qui n'a qu'une de ces racines du *Paniculatum* qui en a plusieurs.

Si on examine au microscope une coupe transversale de racine d'aconit napel (Flückiger et Hanbury), on remarque un épiderme formé d'une seule rangée de cellules à parois minces et brunes; une couche corticale formée de cellules un peu plus grosses allongées dans le sens transversal et limitées à la partie interne par un cercle de cellules plus courbes, plus étroites et de couleur plus foncée. Enfin, des vaisseaux fibro-vasculaires entourés d'un tissu de cellules parenchymateuses, amylacées.

On a quelquefois confondu la racine d'aconit avec celle de raifort (à l'état frais); voici leurs caractères distinctifs:

ACONIT	RAIFORT
Conique et rapidement en pointe, couleur café au-dehors ou plus ou moins brune. Odeur terreuse, saveur amère, puis très âcre et tenace.	Un peu conique au sommet, puis cylindrique assez longuement. Blanche ou jaunâtre au dehors. Odeur forte et irritante surtout par le grattage, saveur douceâtre puis très chaude.

L'aconit napel croît sur les montagnes élevées de la chaîne des Alpes, en Suède, en Sibérie et même dans quelques montagnes de l'Amérique du Nord. En France, on le rencontre surtout dans les Vosges, le Dauphiné et les Pyrénées. On le cultive communément dans nos jardins à cause du bel aspect de sa tige et de l'éclat de sa fleur.

D'après M. Timbal Lagrave, l'aconit napel présente dans les Pyrénées 3 variétés:

L'*orientale*, dont la racine est large et ellipsoïde;

La *centrale*, à racines petites, elliptiques et striées transversalement;

L'*occidentale*, qui a deux ou trois racines pour le même pied, racines allongées, ovales.

Les autres variétés de l'aconit napel sont: *l'A. tauricum*, *spicatum*, *nenbergense*, etc.

L'aconit napel pousse surtout dans les endroits ombragés et humides des montagnes.

Aconitum cammarum.

Se distingue de l'*aconitum napellus* par ses feuilles plus larges, profondément trifides et lasciniées, pinnatifides; son inflorescence corymbiforme. Ses fleurs sont bleues ou blanches, comme dans le napel, leur sépale supérieur élargi et

arrondi vers la partie supérieure est terminé par une pointe courte.

Variétés : *stœrkianum*, *neomontanum*, *paniculatum*, *variegatum*.

Bergius prétend que c'est celui dont Storck faisait usage, parce qu'il est le plus commun autour de Vienne.

Aconitum anthora (aconit anthore ou salutifère). — Il est caractérisé par ses feuilles à divisions linéaires très nombreuses, ses fleurs d'un jaune clair, parfois tachetées de bleu. Calice persistant, 5 carpelles se transformant en capsules velues. La racine est charnue et napiforme, formée de 2 ou 3 tubercules courts.

Cette plante croît sur les rochers des Alpes et des Pyrénées. Autrefois elle était regardée comme l'antidote d'une autre renonculacée nommée thora, d'où lui est venu son nom. Elle atteint une hauteur de 20 à 60 centimètres et passe pour être moins vénéneuse que les autres aconits.

Aconitum lycoctonum (aconit tue-loup). — Plante à feuilles pubescentes, palmatipartites, à 5-7 divisions rhomboïdales, d'un vert foncé un peu noirâtre. Fleurs jaunes ou blanches, rarement pourprées ou panachées, mais jamais bleues. Les capsules qui leur succèdent sont lisses au lieu d'être velues comme dans l'anthora. Le sépale supérieur est en forme de casque conique, obtus à son sommet, pubescent et anguleux ou ridé. Les deux pétales supérieurs traversent le casque en diagonale et sont roulés en spirale à leur extrémité.

L'aconitum lycoctonum acquiert de 0,60 à 1 m. de hauteur. Il est très commun sur toutes les montagnes de l'Europe.

ACONITS DE L'INDE.

Les aconits de l'Inde peuvent être divisés en deux catégories bien distinctes: celles qui contiennent le principe actif ordinaire des aconits, l'aconitine, et ceux dont l'*Aconitum heterophyllum* est le type et qui n'en contiennent pas de traces.

Bish ou Bikh.

Les premiers constituent le *bish* ou *bikh* que l'on rencontre dans les bazars de l'Inde, et ont été rapportés à quatre espèces différentes (1).

1° L'*A. Luridum*, qui croît dans les régions orientales de l'Himalaya, à une altitude de 11000 pieds.

2° L'*A. Palmatum* (Don) que l'on trouve dans l'Himalaya tempéré, du Sikkoni à Garwhal, à une altitude de 8 à 10,000 pieds.

3° L'*A. Ferox* (Wall.) qui pousse à une altitude de 10,000 à 14,000 pieds dans l'Himalaya tempéré.

Cet aconit féroce présente des fleurs disposées en grappes composées, les capuchons des deux sépales onguiculées en forme de sacs allongés et étroits, les carpelles au nombre de 5 et velus. D'après Thomson et Hooker, il paraît se rattacher à l'*A. napel*.

4° L'*A. napellus* (L.) que l'on rencontre au Nord-Ouest de l'Himalaya tempéré à partir de l'altitude de 10,000 pieds jusqu'aux limites de la végétation.

On sait que les sucs de plusieurs bish servent aux Indiens à empoisonner les flèches avec lesquelles ils tuent les éléphants et les rhinocéros.

(1) Thomson et Hooker, *Pharm. journ.* 74.

Le *Bish* ou *Bikh* des bazars de l'Inde qui fait l'objet d'un commerce important à cause de l'énergie et de l'abondance de son principe actif, est désigné sous le nom d'*aconit féroce*, et on conçoit, d'après ce que nous venons de dire précédemment, qu'il se présente sous des aspects divers.

En général, ce sont des racines tubéreuses simples ayant la forme de cônes allongés, longues de 8 à 10 centim. et larges de 1 à 4 à la partie la plus épaisse. Elles sont plus profondément sillonnées que les racines de Napel et ne conservent pas comme ces dernières de fragment de tige aérienne. Brunes ou jaunâtres à l'extérieur, elles ont un aspect blanc, amylacé ou corné et jaunâtre à l'intérieur, caractères qui paraissent varier avec les moyens de dessiccation employés.

On trouve dans le commerce quelques racines d'*A. Ferox* qui ont une certaine ressemblance avec le Jalap digité. Elles se différencient de ce dernier par la présence des cicatrices qui proviennent de la chute de l'ancien tubercule et des radicules. De plus, l'*A. Ferox* est strié longitudinalement et d'une façon irrégulière, tandis que le Jalap présente des stries transversales et parallèles.

En outre, la coupe de ces deux racines permet de constater l'absence d'étui médullaire dans l'*A. Ferox* et l'existence au contraire de la moelle et des rayons médullaires dans le Jalap.

C'est des racines de l'*A. Ferox* que Groves a retiré la pseudo-aconitine.

Il existe dans l'Inde un autre groupe d'aconits que l'on pourrait appeler *leviores*, non toxiques, et employés seulement comme toniques et fébrifuges. Les racines dont on se sert dans ce but appartiennent à l'*A. Heterophyllum* et à d'autres espèces s'en rapprochant.

Aconitum heterophyllum (1).

L'Aconit heterophyllum (ateos en indou) pousse dans la région occidentale de l'Himalaya, à une hauteur de 8,300 à 13,300 pieds au-dessus du niveau de la mer, principalement sur les monts Choor, Schalma et Kadarkantar.

C'est une plante de 1 à 3 pieds de haut, à feuilles cordiformes, à dents aiguës et à 5 lobes peu distincts, quelquefois profondément découpés; nervures radiées; fleurs d'un jaune sale, quelquefois complètement bleues; inflorescence en panicules. Le calice est pourvu d'un casque semi-circulaire ascendant; l'éperon est recourbé et obtus. Les étamines sont en forme de flèches et soudées à la base. Les 5 carpelles sont arrondis ou allongés,

Les racines que l'on ne trouve que dans les bazars indous sont ovoïdes, allongées ou en forme de navet, presque toujours un peu aplaties à la partie supérieure, mais généralement coniques à la partie inférieure et se terminant rarement en pointe. On remarque à leur surface un grand nombre de traces des racines latérales, et on trouve de petits restes de feuilles à l'extrémité de quelques racines.

Ces racines sont d'un gris jaunâtre à l'extérieur, par endroits tout à fait blanches ou tachetées de rouge. Elles présentent de nombreuses stries longitudinales. A l'extrémité supérieure de quelques-unes, on remarque de 2 à 5 stries transversales.

Si l'on examine une section transversale de ces racines, on voit qu'elle est constituée par une substance amylacée friable et d'un beau blanc, divisée en 5 ou 6 cercles concen-

(1) *Pharm. journal* 1879.

triques qui représentent les fibres ligneuses traversant la racine dans sa longueur.

Les racines d'*ateos* ont de deux tiers de pouce à 3 pouces de long sur un quart de pouce à un pouce de large. Leur poids moyen est de 38 à 90 gr.

Leur saveur est mucilagineuse et amère, sans aucun arrière goût mordant ou âcre.

Comme agent de falsification, on y trouve quelquefois mêlée dans les bazars la racine de l'asparagus *sarmentosus*.

M. O' Shaugnessy mentionne deux variétés d'*aconitum heterophyllum* dont l'une est le véritable *ateos* et l'autre une variété tout à fait inerte.

M. Mooden Scheriff a trouvé dans les bazars de l'Inde méridionale une autre racine d'aconit appelée dans le Dekan *Kat-Ki-Vajjekerki* qui ne serait pas une variété de l'hétérophyllum mais une espèce d'aconit particulière. Cette racine est très petite et ressemble à celle d'Ipéca. Elle est de couleur gris foncé à l'extérieur, blanche à l'intérieur, inodore et d'une saveur âcre.

On trouve du reste dans les bazars indous et sous des noms divers, trois ou quatre espèces d'aconit se rapprochant de l'*heterophyllum*. Elles diffèrent entre elles par une coloration plus ou moins foncée tant à l'extérieur qu'à l'intérieur, mais ont toutes pour caractère commun une saveur douce amère, sans la moindre âcreté.

D'après le Dr Broughton (1), le principe actif de l'*Aconit heterophyllum* serait un alcaloïde qu'il nomme *atisine*, que l'on obtient facilement à l'état de chlorhydrate et auquel l'*ateos* doit peut-être ses propriétés toniques et fébrifuges.

(1) *The medical. press. and. circular.* 1874.

ACONITS DU JAPON (1).

Les racines d'aconit employées au Japon proviennent de *l'aconitum Fischeri*, que Thumberg avait pris pour l'*aconitum napellus* et décrit par Siebold et Zuccharini comme étant l'*aconitum* chinense. En réalité, l'*aconitum Fischeri* ne serait autre que l'*aconitum arcuatum* dont parle Maximowicz dans ses *Primitiæ Floræ Armurensis.*

Les Japonais distinguent 2 espèces de racines d'aconit: 1° les racines mères, c'est-à-dire celles âgées de plusieurs années, et désignées sous le nom de «*ü dzü*» ; 2° les racines plus jeunes n'ayant pas plus d'un an et qu'ils nomment «*bü shi*» au nombre de 5 ou 6 dans l'*aconitum Fischeri.* Celles-ci sont plus vénéneuses et constituent le produit ordinairement employé au Japon. On leur fait subir une préparation ayant pour but de les rendre moins vénéneuses et de les mettre à l'abri de l'attaque des insectes. Les racines fraîches sont mises en macération pendant longtemps dans un mélange de sel marin, de vinaigre et d'eau, puis desséchées d'abord dans des cendres de bois et ensuite au soleil.

L'*aconitum Fischeri* croît à l'état sauvage au nord et au centre du Japon, mais il fait aussi l'objet d'une culture spéciale.

L'assertion d'Hanbury qui affirme que le *ü-dzü* est l'*aconitum Japonicum* de Thumberg, a été contestée par Geerts. D'après celui-ci, le *ü-dzü* correspondrait à l'*aconitum lycoctonum* de Linné.

Autrefois on employait aussi au Japon l'aconit *ferox* qui

(1) *Pharmaceutische Zeitung, 1879.*

ne pousse que dans l'île de Yezo ; la tribu des Ainos s'en servait pour empoisonner les flèches. Aujourd'hui on n'en trouve plus sur le marché et tout l'aconit employé et importé à Londres en grande quantité provient de l'*Aconitum Fischeri*.

Les affirmations de Geerts ne sont pas en harmonie avec celles de Langgaard. Ce dernier prétend que le daïbushi (qui est probablement le *büshi* de Geerts) est importé de Chine salé d'avance ; et que le produit commercial le plus commun qu'il appelle « *küsa-üsü* » provient de 2 espèces. L'espèce la plus employée a été trouvée par Langgaard à 1,600 mètres au-dessus du niveau de la mer sur le mont Nikko. Cette plante aurait des fleurs bleuâtres situées à l'aisselle des feuilles, et le pétale, en forme de casque, serait plus haut, plus étroit et plus incurvé que dans l'*aconitum* Napel. Les étamines plus brillantes et plus déliées, les feuilles glabres et profondément lasciniées.

La deuxième espèce dont les fleurs sont d'un violet éclatant est appelée par les Japonais *hanak-adzura* ou *anadzuru*. C'est de la racine de cette plante que Langgaard a retiré sa japaconitine, alcaloïde plus toxique que l'aconitine de Duquesnel et qui ne le cède en rien pour l'âcreté à la pseudo-aconitine.

Langgaard a retiré une autre aconitine sans âcreté du *seu-usu* Japonais qui se rapproche peut-être du *lycoctonum*. Langgaard le considère comme étant le *chuen ou* des Chinois mentionné par Hanbury dans sa matière médicale chinoise et employé par les médecins du Céleste-Empire comme anesthésique local.

Langgaard identifie l'*hanak-adzuru* au *tsaou-ou* de Hanbury, et à l'espèce décrite par Wasowicz dans ses recherches micrographiques sur les racines d'aconit dont Paul et Kingzett ont retiré leur japaconitine.

ACONITS DE CHINE.

D'après Smith, il existe en Chine plusieurs espèces d'aconits, dont les racines soumises à certaines préparations, fournissent à la pharmacopée chinoise divers médicaments employés.

Aconitum sinense.— L'*aconitum sinense* se trouve dans les bazars sous forme de racines pyriformes, coniques, longues de 1 pouce et quart à 1 pouce et demi, épaisses d'un demi pouce. Elles offrent des radicules à leur surface, qui est dure et rude, et de couleur brun noirâtre; l'intérieur est dur et d'un blanc sale, leur saveur est amère, âcre et piquante. Ces racines sont rarement mangées des vers. Elles sont peu usitées si ce n'est comme anesthésiques.

L'*aconitum sinense* fournit plusieurs produits désignés sous les noms de *chven-u*, *kwang-u*, *wut'u*.

Aconitum variegatum.— L'aconitum variegatum donne aussi plusieurs produits: le *fu-pien*, *le futze*, *le t'ien-hiung*.

Le *Fu-pien* est constitué par les racines de l'*A. variegatum*, privées de leur épiderme après macération dans le vinaigre, desséchées avec soin et coupées en lames minces, fragiles, contournées, blanches, présentant des lignes concentriques.

Le *Fu-tze* est une variété de l'*aconitum variegatum*, cultivé dans le Chang ming hien, et rendu moins vénéneux par la culture.

Cet aconit présente beaucoup de racines latérales, et est d'autant plus estimé que leur nombre en est plus considérable. Pour les préparer, on les fait également macérer dans le vinaigre.

Le *T'ien-hiung* paraît être aussi une variété obtenue par

la culture. Elle est cultivée dans le Sechuen, le Hapeh, le Ngan'hwin.

Elle se présente sous la forme de racines coniques, ovoïdes, longues de 1 pouce et demi à 1 pouce trois quarts, noires à l'extérieur et souvent recouvertes d'une efflorescence saline; l'intérieur est brunâtre et de consistance graisseuse. Dans les échantillons plus frais, l'intérieur est amylacé et de couleur plus claire. Ces racines ont une saveur salée et laissent un arrière-goût particulier.

Toutes ces diverses drogues provenant de l'*aconitum variegatum*, sont employées contre les fièvres, les névralgies, le rhumatisme, l'hydropisie, l'apoplexie, la lèpre, le choléra, etc.

On trouve dans le Kiangnan et au Che Kiang, une espèce vénéneuse d'aconit dont les racines constituent les produits désignés sous les noms de *Soo-Outeou*, *Chouang*, *Kouan-Tchong*. La forme de ces racines est variable; le plus souvent, cependant, elles sont ovoïdes, oblongues ou coniques, bifides ou non à l'extrémité. Leur longueur est de trois quarts de pouce à 1 pouce et demi. L'extérieur, de couleur foncée, est tantôt lisse et tantôt ridé. L'intérieur est amylacé, blanchâtre, fréquemment mangé des vers. Elles ont peu ou point d'odeur, leur saveur est très âcre et très piquante.

Elles sont soumises, comme tous les aconits de Chine, à un traitement qui diminue leur action toxique.

Les propriétés vénéneuses de ce produit ont été expérimentées par le Dr Christison.

Dans l'Est de la Chine, on empoisonne les flèches avec l'*Aconitum Tuh Peh T'sau*.

DEUXIÈME PARTIE

—

Étude chimique. — Alcaloïdes des Aconits.

Les aconits doivent leur activité à un alcaloïde désigné sous la dénomination générale d'aconitine et offrant des différences, suivant les espèces d'où il provient, tant dans sa composition chimique que dans l'intensité de ses propriétés physiologiques. Comme exception, signalons dès maintenant l'*A. lycoctonum* qui ne paraît pas contenir d'aconitine; on a retiré de cette espèce d'aconit deux alcaloïdes qui semblent être des dérivés ou un mélange des dérivés de l'aconitine. Rien ne prouve donc que des procédés de préparation particuliers ne conduiront pas à la découverte d'un alcaloïde analogue aux aconitines.

L'Ac. heterophyllum dont nous avons parlé ne contient pas non plus d'aconitico et son principe actif ne possède pas les propriétés narcotico-âcres de l'alcaloïde des autres aconits.

En outre des alcaloïdes, les aconits contiennent: de l'acide aconitique principalement à l'état d'aconitate de chaux, de l'acide malique, de l'amidon, de l'albumine, une matière résineuse, de la chlorophylle.

L'acide aconitique $C^{12}H^6O^{12}$ ne présente pas d'intérêt au point de vue médical. Nous nous bornerons donc à en dire

quelques mots. Cet acide existe dans d'autres plantes *(Equisetum fluviatile, Delphinium consolida)*.

L'acide aconitique résulte également de la déshydratation de l'acide citrique par la chaleur $C^{12}H^8O^{14} = C^{12}H^6O^{12} + H^2O^2$.

Il se présente en paillettes ou croûtes mamelonnées, il est soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther. Il fond à 140° et se décompose à 160° en acides carbonique et itaconique $C^{10}H^6O^8$.

Les aconitates ne sont pas toxiques. L'aconitate de soude est purgatif à la dose de 10 à 20 gr. (Rabuteau).

Aconitine $C^{54}H^{40}AzO^{20}$, en théorie atomique $C^{27}H^{40}AzO^{10}$. — L'aconitine, obtenue à l'état cristallisé par M. Duquesnel, en 1871, est l'alcaloïde de toutes les plantes de la section *aconitum* que l'on trouve en Europe.

C'est Steinacher, qui le premier dès 1808, s'occupa du principe actif de l'aconit, il le croyait volatil, sans doute parce que les procédés d'extraction employés l'altéraient et le faisaient disparaître.

Brandt, en 1809, l'obtint sous forme d'extrait (aconitin). Geiger et Hesse, en 1833, obtinrent un alcaloïde fixe, mais amorphe.

Bon nombre de chimistes l'étudièrent ensuite successivement. Berthemot, Stalschmidt et Morton, puis Liégeois et Hottot qui obtinrent un alcaloïde amorphe à peu près constant dans sa composition. Le mode opératoire d'Hottot a été adopté par le codex de 1866.

En 1860, M. Groves retira de l'A. napel un *alcaloïde cristallisé*, très actif et donnant des sels cristallisés. Il lui assigna la formule $C^{64}H^{43}AzO^{20}$. Son procédé de préparation consistait à précipiter l'alcaloïde à l'état d'iodomercurate, séparer l'iode par un léger excès de nitrate d'argent et le mercure par l'acide sulfhydrique. La liqueur filtrée, évaporée

en consistance d'extrait et reprise par l'éther, donnait, par évaporation de ce véhicule, de l'aconitine cristallisée qu'il purifiait par une nouvelle cristallisation.

M. Duquesnel par un procédé qui, d'après lui-même, est celui de Stass modifié, a obtenu une aconitine cristallisée de composition constante et à l'état de pureté. Il lui a assigné la formule $C^{54}H^{40}AzO^{20}$.

Il épuise par l'alcool froid et par trois macérations successives de trois jours chacune, la racine d'aconit réduite en poudre demi-fine et mélangée avec un 1 p. d'acide tartrique pour 100 p. de racines.

Les liqueurs réunies et filtrées sont distillées au bain-marie et à basse température à l'abri du contact de l'air.

On ajoute à l'extrait obtenu une quantité d'eau suffisante, qui précipite les matières grasses et résineuses; cette liqueur filtrée contient tous les alcaloïdes de l'aconit à l'état de tartrate acide ; en l'agitant à plusieurs reprises avec 5 à 6 fois son volume d'éther, on la débarrasse des matières colorantes solubles dans ce véhicule, sans toucher au tartrate d'alcaloïde.

On additionne alors la solution aqueuse de tartrate de bicarbonate de potasse en léger excès, qui met les alcaloïdes en liberté. Après cessation d'effervescence, on agite la liqueur à 4 ou 5 reprises avec de l'éther qui s'empare des alcaloïdes solubles dans ce véhicule.

On réunit les liqueurs éthérées, et on les agite avec une solution d'acide chlorhydrique au dixième qui s'empare des alcaloïdes.

Les liqueurs chlorhydriques sont saturées par le carbonate de chaux afin d'éviter l'action *prolongée* et *nuisible* sur *l'aconitine*. Puis on les évapore à une douce chaleur, et pendant qu'elles sont encore chaudes, on les additionne d'une solution

de nitrate de soude (2 p. de sel pour 3 p. d'eau) portée à la même température de 45 degrés environ.

On laisse refroidir et au bout de quelques heures le vase est tapissé de nombreux et volumineux cristaux.

On sépare les eaux-mères qui contiennent encore deux alcaloïdes dont nous parlerons plus loin.

Les cristaux de nitrate d'aconitine sont décomposés par le bicarbonate de potasse ou l'ammoniaque en léger excès, puis on agite avec du chloroforme qui s'empare de l'aconitine. On décante la solution chloroformique, on la filtre, distille, et il reste un liquide sirupeux qui cristallise bientôt. Le produit obtenu est l'*aconitine cristallisée*.

La proportion d'aconitine obtenue varie de 0,50 à 4 gr. par kilog. de racines, suivant les racines employées.

Les eaux-mères qui baignaient les cristaux de nitrate d'aconitine, additionnées d'un léger excès d'ammoniaque donnent un précipité *floconneux* qui est en grande partie de l'*aconitine amorphe insoluble dans l'eau*.

Le liquide filtré est évaporé puis saturé par l'acide tartrique en très léger excès. Quand le nitrate de soude qui est en grand excès dans la liqueur, commence à cristalliser par suite de sa concentration, on laisse refroidir et on ajoute un petit excès d'ammoniaque. On obtient un abondant précipité se réunissant par l'agitation en une masse résineuse, brunâtre, *soluble dans l'eau*.

M. Groves, en 1874, sépara dans la préparation de l'aconitine cristallisée une autre base nommée également *aconitine amorphe*, obtenue et étudiée aussi par M. Wright. Cette base est incristallisable, mais donne des sels cristallisables et notamment un nitrate cristallisé.

Elle est inerte, de saveur amère (ce qui lui a valu le nom de *picracotinine*) et ne produit pas sur la langue le picotement caractéristique de l'aconitine.

Aconitine amorphe. — *Le précipité amorphe insoluble* traité par l'eau acidulée d'acide azotique, donne par évaporation des cristaux d'azotate d'aconitine cristallisée, puis un sel incristallisable beaucoup plus soluble qui, par l'ammoniaque, donne un précipité insoluble dans l'eau. Ce précipité est l'*aconitine amorphe* qui a la *même saveur* que l'aconitine cristallisée. Duquesnel pense que cet alcaloïde amorphe est un produit d'altération du principe cristallisable.

Napelline. — Le *précipité amorphe soluble*, jaunâtre, peut être décoloré par l'alcool et le charbon animal. Après dessiccation, il se présente alors sous forme d'écailles vitreuses sans apparence de cristallisation.

La *napelline* a été découverte par Hübschmann en 1857 et plus tard M. Groves l'a retirée de l'aconit Féroce.

C'est une substance à saveur amère, *soluble dans l'eau*, l'alcool, l'éther, le chloroforme.

Elle forme des sels incristallisables.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES DE L'ACONITINE CRISTALLISÉE.

L'aconitine cristallisée se présente en tables incolores, rhombiques, quelquefois hexagonales par suite de modifications sur les angles aigus.

Elle est *soluble* dans l'alcool, l'éther, la benzine et surtout dans le chloroforme. Insoluble dans les huiles de pétrole.

Une liqueur ammoniacale composée de 1 gr. 25 d'ammoniaque pour 100 d'eau, en dissout $^1/_{500}$.

Cette solution qui est très altérable, laisse déposer l'aconitine à l'état cristallin.

L'aconitine cristallisée ne fond ni ne se ramollit dans l'eau bouillante.

Elle ne s'altère par la chaleur qu'au-delà de 140 degrés ; elle semble alors se volatiliser en répandant des vapeurs acides à odeur d'acide benzoïque et laisse enfin un résidu charbonneux.

L'aconitine forme avec les acides des sels cristallisables soit par saturation directe, soit par double décomposition. L'azotate, le chlorhydrate et le bromhydrate sont ceux qui cristallisent le plus facilement, et parmi eux, l'azotate est le plus employé, surtout en injections sous-cutanées, à cause du grand état de pureté dans lequel on l'obtient.

Au point de vue chimique, l'aconitine cristallisée devrait être rangée, d'après M. Duquesnel, dans la classe des *Glucosides*.

Sous l'influence des acides étendus et chauds, l'aconitine se transforme en *apoaconitine* $C^{54}H^{38}AzO^{18}$, par élimination des éléments de l'eau.

Sous l'influence des agents de saponification, c'est à dire chauffée à 100 degrés, dans un tube scellé pendant 12 h. avec de la soude alcoolique, l'aconitine se dédouble en *acide benzoïque* et en *aconine* $C^{40}H^{36}AzO^{18}$,

$$C^{54}H^{40}AzO^{20} + H^2O^2 = C^{14}H^6O^4 + C^{40}H^{36}AzO^{18}.$$

La réaction que nous a fourni l'*aconine* s'effectue à la température de l'ébullition, c'est à dire vers 100 degrés. Si l'on change les conditions de l'expérience et qu'on porte la température à 140 degrés, l'aconitine avant de se dédoubler perd les éléments de l'eau et se transforme en *apoaconitine*, laquelle se dédouble ensuite et donne de l'*apoaconine* $C^{40}H^{34}AzO^{16}$.

L'*apoaconitine* est cristallisée et fond à 185 degrés.

Elle est soluble dans l'éther.

Traitée par l'acide acétique, elle donne de l'*acétylapoaconitine*.

L'*aconine* n'a pu être obtenue à l'état cristallin pas plus que ses sels. Elle est soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme; insoluble dans l'éther. Chauffée à 100 degrés, elle devient visqueuse.

Ses réactions sont analogues à celles des autres alcaloïdes de l'aconit.

Par l'acide benzoïque, l'*aconitine* donne de la *benzoïle-apoaconitine*.

L'aconitine présente les réactions générales des alcaloïdes, sans en avoir elle-même de bien caractéristiques.

Acide phosphorique. — Chauffée lentement dans un verre de montre avec 1 ou 2 grammes d'acide phosphorique officinal, la liqueur devient *rouge*, et si on remue la masse en continuant à chauffer, il se produit une coloration *violette*.

Acide sulfurique. — La solution dans l'acide sulfurique concentré, d'abord *jaune* passe au *brun-rougeâtre*, au *violet* et 24 heures après au *brun-chevreuil*.

Alcalis fixes.—A froid, ils précipitent l'alcaloïde ; à chaud, il y a décomposition et formation d'acide benzoïque.

Carbonates et bi-carbonates alcalins.— Avec les premiers, précipité pulvérulent, insoluble dans un excès de réactif; avec les seconds, précipité souvent cristallin. A chaud, les carbonates altèrent l'aconitine, mais plus lentement que les alcalis fixes.

Acide picrique. — Précipité jaune.

Tannin. — Précipité blanc, insoluble dans l'eau acidulée.

Chlorure d'or. — Précipité blanc-jaunâtre, soluble dans l'alcool.

Chlorure de platine. — Précipité blanc-jaunâtre, soluble dans un excès de réactif.

Iodure double de mercure et de potassium. — Précipité en blanc, $^1/_{20000}$ d'alcaloïde.

Eau bromée. — Précipité abondant.

Eau iodée. — Précipité brun-kermès.

Iodure de potassium ioduré. — Précipité brun-kermès.

Sulfocyanure de potassium. — Précipité blanc.

Pseudo-aconitine $C^{72}H^{49}AzO^{24}$, en théorie at. $C^{36}H^{49}AzO^{12}$. — La *pseudo-aconitine* ($C^{72}H^{49}AzO^{24}$) est le produit que l'on rencontre le plus souvent dans le commerce, en Angleterre. C'est le principe actif de l'*Aconitum Ferox*. Dans les premiers temps de son introduction dans le commerce, on ne savait quelle origine lui attribuer; elle fut appelée *népaline* par Flückiger (1869); *acraconitine* par Ludwig (1869). En 1874, M. Groves élucida la question et reconnut que le principe actif de l'*Aconitum ferox* ou *bish* des Indiens était un produit analogue à l'aconitine du napel, mais plus énergique et se présentant sous deux formes : l'une qu'il nomma *pseudo-aconitine cristallisée* et l'autre *pseudo-aconitine amorphe*.

Le produit que livre le commerce anglais contient de 60 à 80 pour 100 de pseudo-aconitine cristallisable; le reste est amorphe.

Pour avoir de la pseudo-aconitine cristallisée pure, on dissout le produit dans l'éther, on filtre, on ajoute au liquide son volume d'éther de pétrole, et par l'évaporation spontanée

il se dépose des cristaux. Ces cristaux sont ensuite lavés à l'alcool et soumis à de nouvelles cristallisations dans un mélange d'éther et d'alcool. Pour avoir un produit complètement pur, on le transforme en nitrate avec de l'acide nitrique dilué en quantité suffisante pour le dissoudre ; on ajoute de l'acide nitrique concentré qui détermine la formation d'un magma cristallin qu'on lave à l'acide azotique étendu. On le redissout dans l'eau et on le précipite une deuxième fois comme précédemment. La base de ce nitrate, mise en liberté, est de la pseudo-aconitine pure.

La pseudo-aconitine cristallisée contient un équivalent d'eau de cristallisation, tandis que l'aconitine est anhydre. A 100°, elle perd son eau de cristallisation, fond à 105°, et si la température s'élève perd deux équivalents d'eau en donnant un vernis incristallisable.

Elle ne se ramollit pas dans l'eau bouillante. Si on la précipite d'un de ses sels par l'ammoniaque et qu'on chauffe le précipité, celui-ci devient plastique.

La pseudo-aconitine cristallisée est à peine soluble dans l'éther ($^1/_{100}$), dans le chloroforme ($^1/_{230}$), l'alcool froid. Tous ces liquides la dissolvent à chaud. L'eau ammoniacale en dissout $^1/_{2500}$. En solution, sa saveur est brûlante et non amère.

La pseudo-aconitine *amorphe* se ramollit dans l'eau bouillante, devient visqueuse et adhère aux parois du vase. La solution d'eau ammoniacale en dissout $^1/_{1500}$.

Traitée par les acides étendus et chauds, la *pseudo-aconitine cristallisée* donne, par élimination, des éléments de l'eau de l'*apopseudoaconitine*

$$C^{72}H^{47}AzO^{22}.C^{72}H^{49}AzO^{24} = H^2O^2 + C^{72}H^{47}AzO^{22}.$$

Chauffée à 100° et en vase clos avec une solution alcoolique de soude, elle donne par dédoublement et fixation des éléments de l'eau, de l'acide *diméthyl-protocatéchique*

$C^{18}H^{10}O^8$ ou $C^{14}H^2(C^2H^4O^2)^2O^4$, et de la *pseudo-aconine* $C^{54}H^{41}AzO^{18}C^{72}H^{49}AzO^{24} + H^2O^2 = C^{18}H^{10}O^8 + C^{54}H^{41}AzO^{18}$.

La *pseudo-aconine* et ses sels sont plus solubles dans l'eau que la pseudo-aconitine.

La réaction qui nous a fourni l'apoaconine s'effectue à 100°. Si l'on chauffe vers 140°, la pseudo-aconitine, avant de se dédoubler, perd les éléments de l'eau et se transforme en apopseudoaconitine qui se dédouble endonnant de l'*apopseudoaconine* $C^{54}H^{39}AzO^{16}$. Réaction semblable à celle obtenue avec l'aconitine.

Avec l'acide benzoïque, la pseudo-aconitine donne la *benzoïle apopseudoaconitine*.

Avec l'*acide acétique* étendu, on obtient de l'apopseudoaconitine, comme avec l'acide tartrique, mais l'acide acétique réagissant sur cet apodérivé, donne naissance à l'*acétylapopseudoaconitine*, corps cristallisé, susceptible de former un nitrate cristallisé.

La pseudoaconitine forme avec les acides des sels qui diffèrent de ceux de l'aconitine, en ce qu'ils ne sont pas cristallisables.

Comme on le voit, les réactions de la pseudoaconitine sont parallèles à celles de l'aconitine et fournissent des produits de dédoublement analogues.

Ce sont surtout les chimistes anglais, Groves, Wright, etc., qui se sont occupé de la pseudo-aconitine et de ses apodérivés.

Les réactifs de la pseudo-aconitine sont sensiblement les mêmes que ceux de l'aconitine.

Japaconitine $C^{136}H^{88}Az^2O^{42}$ ou atomiquement $C^{66}H^{88}Az^2O^{21}$. — MM. Wright et Luff (1) se sont occupé des alcaloïdes des

(1) *Chem. News 1879.*

aconits du Japon en collaboration avec M. Menke (1). Ils ont constaté que l'*aconitum Fischeri*, importé en grande quantité à Londres depuis quelques années, donne un alcaloïde plus actif que l'*aconitum napel* et l'*aconitum ferox*. Ils ont nommé ce produit *japaconitine* et lui ont assigné la formule:

$$C^{136}H^{88}Az^{2}O^{42}.$$

Voici leur procédé de préparation:

La racine pulvérisée est traitée par l'alcool additionné de 1 p. d'acide tartrique pour 100 p. de racine. L'extrait est repris par l'eau qui précipite une matière résineuse. Puis après l'avoir agité avec de l'éther qui lui enlève les matières étrangères, on le rend alcalin par du carbonate de soude et on l'agite avec de nouvel éther. On enlève l'alcaloïde à la solution éthérée au moyen d'une solution aqueuse d'acide tartrique, et le même éther peut servir à épuiser par plusieurs traitements successifs les mélanges alcalins. La solution tartrique d'alcaloïdes alcalinisée par du carbonate de soude en excès, est agitée avec de l'éther pur qui s'empare des alcaloïdes. L'évaporation spontanée de cette solution éthérée donne des cristaux mouillés d'une masse visqueuse qu'on enlève; on lave enfin les cristaux avec un peu d'alcool ou d'éther.

14 kil. de racine ont fourni 12 gr. de cristanx et 25 gr. d'alcalis incristallisables.

Contrairement à ce qui a lieu avec les *aconitum napel* et *ferox*, les cristaux sont formés par une seule et même substance, et transformés en bromhydrate, donnent un sel qui cristallise d'une façon identique jusqu'à la dernière portion.

La formule de ces cristaux est $C^{136}H^{88}Az^{2}O^{42}$. C'est la japaconitine qui fond à la même température que l'apoaconitine, c'est-à-dire vers 185°.

(1) *Journ. of the chimical society 1879.*

Ses sels sont cristallisables, notamment le nitrate, le chlorhydrate et le bromhydrate qui a pour formule :

$$C^{136}H^{88}Az^2O^{42}HBr + 5H^2O^2.$$

Tandis que l'aconitine et la pseudo-aconitine sous l'influence de l'acide tartrique se changent par élimination des éléments de l'eau en apoaconitine et en apopseudo-aconitine, la japaconitine ne donne aucune réaction, ce qui a fait penser à M. Wright que cet alcaloïde n'était lui-même qu'un apodérivé, provenant par élimination d'eau d'un alcaloïde analogue à l'aconitine.

Chauffée avec la potasse alcoolique, la japaconitine se dédouble en *acide benzoïque* et *japaconine* $C^{52}H^{41}AzO^{20}$, analogue à l'aconine :

$$C^{136}H^{88}Az^2O^{42} + 3H^2O^2 = 2C^{14}H^6O^4 + 2C^{52}H^{41}AzO^{20}.$$

L'aconitine, l'aconine et la pseudoaconine donnent avec l'acide beuzoïque des dérivés dibenzoïlés, tandis que la japaconitine et la japaconine chauffés avec cet acide donnent un dérivé tétrabenzoïlé.

Les alcaloïdes non cristallins dont nous avons parlé dans la préparation de la japaconitine étant plus solubles que cette dernière dans la liqueur alcaline, on les extrait difficilement par agitation de cette liqueur avec l'éther.

Pour terminer l'étude chimique des alcaloïdes des aconits, il nous reste à dire un mot de ceux de l'*aconitum lycoctonum*. M. Hübschmann qui a fait des recherches sur cette espèce d'aconit, n'en a pas retiré d'aconitine. Il en a extrait deux autres alcaloïdes : l'*acolyctine* et la *lycoctonine*. L'*acolyctine* identifiée par lui à la napelline est une poudre blanche insoluble dans l'éther, soluble dans l'eau et l'alcool.

La *lycotonine* est cristallisable, très soluble dans l'alcool, à peine soluble dans l'éther et dans l'eau. D'après M. Wright, elle serait un mélange de pseudoaconine et de pseudoaconitine.

TROISIÈME PARTIE.

Pharmacologie.

CONSIDÉRATIONS SUR LES ACONITS ET LEURS ALCALOÏDES AU POINT DE VUE DE LEUR ACTIVITÉ.

Il est important d'étudier les degrés d'activité que présentent entre elles les différentes espèces d'aconit et le rapport qu'il faut établir entre les diverses parties du végétal au point de vue de leur teneur en alcaloïdes. Les conditions de climat, d'habitat, de culture et de récolte ne sont pas non plus sans importance.

Certains aconits sont peu vénéneux, tels sont l'*Ac. Anthora* et l'*Ac. Lycoctonum.*

Les feuilles de l'*A. septentrional* sont inoffensives et les Lapons les emploient comme aliment. Les racines de cet aconit sont, au contraire, très vénéneuses.

Quelques auteurs vont même jusqu'à dire que les jeunes pousses des aconits jouissent d'une innocuité complète et peuvent être broutées impunément par les animaux.

L'*aconitum Fischeri* (du Japon) est plus actif que l'*aconitum Ferox* qui, à son tour est plus énergique que l'*A. napellus* et la même gradation descendante peut s'établir entre les aconits de Suisse, du Dauphiné et des Vosges.

D'après M. Duquesnel, c'est dans les racines qu'on trouve

la plus grande quantité d'alcaloïdes, puis viennent les fleurs, les graines et enfin les feuilles.

C'est ce qui résulte également des expériences de MM. Wright et Rennie (1), faites sur de l'aconit frais récolté à Foxton, dans le comté de Cambridge.

D'après MM. Oulmont et Laborde, les aconits seraient plus actifs à l'état sauvage qu'à l'état cultivé. Cependant M. Proctor a trouvé que l'A. napel d'Europe donne environ moitié moins d'aconitine que celui cultivé en Colombie.

D'une façon générale, les aconits des montagnes seraient plus actifs que ceux des plaines ; ceux du Midi plus énergiques que ceux du Nord. L'époque à laquelle la plante possède son maximum d'énergie est celle qui précède de peu la floraison. En France, on emploie de préférence, pour l'usage pharmaceutique, l'aconit des Vosges.

Les aconitines du commerce ne possèdent pas toutes le même degré d'activité. Parmi les aconitines amorphes, celle d'Hottot paraît devoir sa supériorité d'action à ce qu'elle est complètement desséchée, tandis que les aconitines anglaise et allemande contiennent 20 pour 100 d'eau (Hager, 1874). De ces deux dernières, l'aconitine allemande est la moins toxique et on rapporte (1) qu'un docteur allemand, le Dr Mayer, habitué à prendre une certaine dose d'aconitine allemande, succomba à l'intoxication produite par la même quantité d'aconitine anglaise.

Actuellement les aconitines employées de préférence, et avec raison, sont les aconitines cristallisées, mais ici encore nous ne trouvons pas un degré d'activité identique pour tous les produits. L'intensité d'action varie avec l'espèce botanique qui l'a fourni. Ainsi d'une façon générale, la pseudo-

(1) *Pharm. Journ. and Trans.*, 1880.
(2) *Bunzlaner. Pharmaceut. Zeit.*, 1880.

aconitine cristallisée de l'aconit féroce est plus active que l'aconitine cristallisée du napel; et la japaconitine de l'*A Fischeri* possède une énergie plus grande que les deux alcaloïdes précédents.

De même, si l'on compare entre elles les aconitines provenant des diverses espèces d'aconits d'Europe, on constate que l'aconitine provenant de l'A. *Napellus* est moins active que celle de l'*A. Paniculatum* de Suisse.

De même aussi l'aconitine du napel des Vosges est moins active que celle du napel du Dauphiné. Nous devons dire, néanmoins, que certains auteurs, et M. Duquesnel entre autres, nient l'influence du climat et de l'habitat sur l'alcaloïde d'une même espèce d'aconit et prétendent que ces différences d'actions proviennent de la diversité des espèces employées à la préparation de l'aconitine.

PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES DE L'ACONIT.

Poudre.

La poudre de feuilles et celle de racines d'aconit sont peu employées. La dernière garde encore tous les principes de la racine, mais les feuilles perdant de leur activité par la dessiccation, leur poudre possède des propriétés variables.

Alcoolature d'aconit.

Feuilles récentes d'aconit.....	1 partie.
Alcool à 90°.....	1 —

Contusez les feuilles d'aconit, ajoutez l'alcool. Après 10 jours de contact, passez avec expression, filtrez (Codex).

D'après M. Duquesnel, c'est une des meilleures préparations de l'aconit.

On fait aussi usage de l'*alcoolature de racines* faite dans les mêmes proportions.

Teinture d'aconit.

Feuilles sèches d'aconit	1 partie.
Alcool à 60°.	5 —

Faites macérer 8 jours, passez avec expression. Filtrez.

On emploie également la *teinture de racines sèches*, préparée dans des proportions identiques.

Teinture éthérée d'aconit.

Poudre de feuilles d'aconit	1 partie.
Ether sulfurique alcoolisé à 0,96.	5 —

Traitez par déplacement au moyen de l'appareil Guibourt (1).

Extrait d'aconit officinal obtenu par l'évaporation au bain-marie du suc dépuré de feuilles.

Préparation.— Feuilles d'aconit à l'époque de la floraison Q. V. — Pilez la plante dans un mortier de marbre, exprimez-en le suc à la presse. Soumettez ce suc à l'action de la chaleur jusqu'à ce que l'albumine coagulée forme, avec la chlorophylle, une écume complètement séparée. Passez, évaporez au bain-marie ce suc clarifié, en l'agitant continuellement jusqu'à réduction au tiers de son volume. Laissez refroidir le liquide et mettez-le à déposer pendant 12 heures. Séparez le dépôt et terminez l'évaporation au bain-marie pour obtenir un extrait mou (Codex).

(1) *Traité de pharmacie*, Soubeiran.

L'extrait officinal de l'ancien Codex était obtenu en évaporant rapidement le suc de la plante sur des assiettes, à la température d'une étuve peu chauffée.

Extrait alcoolique d'aconit.

Feuilles sèches d'aconit...	1.000 grammes.
Alcool à 60°.....	6.000 —

On pulvérise les feuilles d'aconit et on les introduit dans un appareil à déplacement. On verse sur cette poudre modérément tassée, la quantité d'alcool nécessaire pour qu'elle soit pénétrée dans toutes ses parties ; on ferme alors l'appareil et on laisse les deux substances en contact pendant 12 heures. Au bout de ce temps on rend l'écoulement libre et on fait passer successivement sur l'aconit la totalité de l'alcool prescrit.

On distille la liqueur alcoolique pour en retirer toute la partie spiritueuse et on concentre au bain-marie en consistance d'extrait mou.

On prépare de la même manière l'extrait alcoolique de *racines sèches d'aconit.*

Sirop d'aconit.

Alcoolature d'aconit....	100 grammes.
Sirop de sucre.....	900 —

On mélange l'alcoolature au sirop froid. 20 grammes de ce sirop contiennent 2 grammes d'alcoolature d'aconit (Codex).

On fait aussi, quelquefois, le sirop avec :

Extrait alcoolique d'aconit.	0.10 centigr.
Sirop.....	200 grammes.

20 grammes contiennent alors 1 centig. d'extrait.

Granules de nitrate d'aconitine.

Azotate d'aconitine cristallisée	0.10 centig.
Sucre de lait...	16 grammes.
Gomme arabique pulvérisée..	4 —
Sirop simple.....	Q. S.

Pour faire 400 granules contenant chacun un quart de milligramme de principe actif (Duquesnel).

Solution pour injections hypodermiques.

Azotate d'aconitine cristallisée 10 centigr.
Eau distillée Q. S. ad. 50 centim. cubes.
Chaque centim. cube représente 2 milligr. de substance active (Gubler).

Liniment d'aconitine.

Aconitine.....	1 gr.
Huile.....	2 gr.
Axonge.....	32 gr.

Embrocation d'aconitine.

Aconitine.....	1 gr.
Alcool.....	125 gr.

S'emploie en frictions, ou par gouttes dans l'oreille.

Le Codex prescrit de faire les préparations d'aconit avec les feuilles, cependant on emploie un certain nombre de médicaments préparés avec les racines.

MM. Laborde et Duquesnel ont déduit de l'expéri-

mentation physiologique sur les animaux (1), que les alcoolatures l'emportent en activité sur les teintures. De ces deux sortes de préparations, celles faites avec les racines sont plus énergiques que celles préparées avec les feuilles.

L'extrait de suc dépuré (officinal) est, d'après un grand nombre d'auteurs, une préparation à peu près inerte, ou tout au moins infidèle.

Les extraits alcooliques de feuilles et de racines sont des médicaments actifs dont les effets sont constants et sûrs.

D'après ce que nous avons dit précédemment sur la variabilité d'énergie des aconits, suivant les espèces, les variétés, les conditions climatériques, etc., on se rend compte de la difficulté d'obtenir avec cette plante des préparations pharmaceutiques toujours identiques. On tend à remplacer, dans certains cas, ces préparations par l'aconitine elle-même qui possède absolument la même action physiologique que l'aconit. De préférence à l'aconitine cristallisée, on emploie l'azotate d'aconitine. Celui-ci est en effet d'un maniement plus facile, et peut être obtenu à l'état complet de pureté.

Sa grande solubilité dans l'eau fait qu'on peut l'employer facilement en injections hypodermiques.

A l'intérieur, les alcoolatures et les teintures s'emploient à la dose de 10 à 20 gouttes par jour.

L'extrait alcoolique de feuilles et celui de racines se donnent à la dose de 1 à 5 centigr. L'extrait du suc dépuré peut être administré à une dose plus élevée.

Les granules de nitrate d'aconitine peuvent être portées jusqu'à la dose de 4, de un quart de milligr. chacun.

En injection hypodermique, le nitrate d'aconitine s'administre par doses de 0,001 milligr.

(1) *Tribune médicale*, 1882.

QUATRIÈME PARTIE

—

Physiologie, Thérapeutique et Toxicologie.

Action physiologique. — Dans cette partie de notre travail, nous nous occuperons surtout de l'aconit napel et de son principe actif, l'aconitine cristallisée, les autres espèces d'aconits et leurs alcaloïdes ayant une action physiologique analogue et ne différant du produit français que par l'intensité d'action.

L'aconit outre ses propriétés narcotiques dues à l'aconitine possède des principes âcres. L'action de l'aconitine étant de beaucoup l'action prédominante, nous ne croyons pas devoir faire ici une étude distincte de l'aconit et de l'aconitine au point de vue physiologique, et nous nous bornerons à exposer l'action sur l'économie de l'aconitine cristallisée

Appliquée sur la peau privée de son épiderme, l'aconitine détermine une sensation de brûlure et même la vésication. En injection sous-cutanée, elle provoque une douleur vive, et détermine la production d'une auréole rouge, persistante.

Mise sur la langue, même à très faible dose, elle détermine une sensation d'engourdissement et de picotement caractéristique. Puis, une fois dans l'estomac, elle produit une sensation de brûlure du gosier à l'épigastre et des nausées; il y a perte de la sensibilité gustative et les substances sucrées paraissent insipides (Gübler). La salivation devient très abondante, il survient quelquefois des vomissements et même

de la stomatorrhagie. L'action de l'aconitine sur l'intestin produit une irritation analogue à celle de la muqueuse buccale et détermine des coliques, de la diarrhée.

Viennent ensuite les phénomènes d'absorption : l'aconitine agit d'une manière très dépressive sur l'activité du cœur et des gros vaisseaux, soit immédiatement, soit à la suite d'une courte accélération dans les mouvements du cœur.

Il y a ralentissement du pouls et de la respiration, dilatation de la pupille et somnolence.

L'aconitine est un modificateur puissant et rapide du système nerveux; elle détermine la dépressibilité musculaire et la diminution de sensibilité. Cette diminution de la sensibilité est accompagnée de phénomènes de perversion du système nerveux, tels que fourmillement, sensation de tuméfaction (quelquefois réelle).

Gréhant et Duquesnel ayant injecté sous la peau d'une grenouille un vingtième de milligr. d'aconitine, on constaté la paralysie des extrémités des nerfs moteurs. Ils ont également montré, après Hottot et Liegeois, que les extrémités périphériques sont les premières atteintes et entraînent bientôt la perte des mouvements réflexes et des phénomènes vaso-moteurs.

D'après M. Laborde, les modifications de la sensibilité spéciale se font particulièrement dans la sphère du nerf trijumeau par influence centrale de la région bulbaire des noyaux d'origine de ce nerf, notamment de la racine sensitive ou descendante. L'action de l'aconitine sur les phénomènes de sensibilité se traduit d'abord par une excitation fonctionnelle, une exaltation passagère, puis par l'atténuation progressive pouvant aller jusqu'à la perte complète et momentanée de la sensibilité.

L'incoordination, l'ataxie sont une des manifestations premières dominantes, essentielles de l'influence de l'aconitine

sur le système locomoteur. Mais, à l'excitation, l'exaltation fonctionnelle des phénomènes de sensibilité et d'excito-motricité, succède ou s'associe ensuite un degré plus ou moins marqué de parésie et de collapsus.

Usages thérapeutiques de l'aconit et de l'aconitine. — Stork s'appuyant sur la diaphorèse que détermine l'aconit à doses un peu élevées, utilisa cette propriété pour le traitement du rhumatisme, de la goutte et de la syphilis constitutionnelle. Il réussit en effet dans beaucoup de cas à calmer des douleurs anciennes. Collin, Rosenstein, Chapp, Royer-Collard l'administrèrent avec succès pour la guérison de douleurs rhumatismales violentes, et Royer-Collard l'employait sur lui-même contre la goutte.

Il est vrai de dire que, de nos jours, beaucoup de praticiens, Fouquier et Récamier entre autres n'ont pas obtenu des résultats aussi satisfaisants de l'emploi de ce médicament dans le traitement du rhumatisme. On a vu cependant des cas d'amélioration dans les cas de rhumatisme aigu ; mais cette amélioration était due moins à la diaphorèse qu'à l'action purgative et diurétique de l'aconit.

Les propriétés diurétiques de l'aconit l'ont fait employer avec succès dans les hydropisies, et M. Hirtz l'a vu souvent réussir où la digitale avait échoué.

L'aconit a été employé avec succès dans l'érysipèle.

D'après les observations du chirurgien anglais Liston, ce médicament agit d'une façon efficace sur les phénomènes inflammatoires en diminuant d'une façon notable l'excitation des vaisseaux. M. Teissier de Lyon le recommande d'une façon spéciale dans le traitement de l'érysipèle qui complique les plaies (1).

(1) *Union médicale* 1861.

L'aconit est d'une efficacité incontestable contre certaines névralgies et notamment contre les névralgies faciales et la céphalalgie nerveuse. Il paraît réussir surtout dans les cas où il existe un malaise continuel ou une disposition constante au mal de tête.

M. Oulmont a obtenu d'excellents résultats dans les névralgies faciales par l'administration de granules à un quart de milligr. d'aconitine cristallisée, et M. Mary (1) cite plusieurs observations où le nitrate d'aconitine s'est montré efficace dans les névralgies de la face à la dose d'un quart de milligr. à 1 milligramme.

M. Gübler obtint par l'aconit la guérison d'un tic des plus douloureux.

On n'a pas obtenu encore de résultats satisfaisants de l'emploi de l'aconit contre le tétanos, si ce n'est contre le trismus du cheval, en frictionnant les mâchoires de l'animal avec l'alcoolature d'aconit.

L'aconit est employé contre la toux et la dyspnée.

Marbot l'a vanté dans la dyssenterie (2), Teissier dans l'infection purulente (3); Pallos (4) rapporte qu'en Sibérie l'aconit est un remède populaire contre les bourdonnements d'oreilles.

Pour terminer l'étude thérapeutique de l'aconit, il nous reste à dire quelques mots sur la napelline alcaloïde, amorphe, soluble de l'aconit.

Les effets physiologiques de cette substance sont les mêmes que ceux de l'aconitine cristallisée, mais à une dose beaucoup plus élevée (2 à 5 centigr.); anesthésiante comme l'aconitine,

(1) Thèse 1880.
(2) Bullet. de thérap. t., XXXVII.
(3) Gazette médicale 1846.
(4) Gaz. hebdom. 1876.

elle est de plus saporifique et produit un sommeil calme et réparateur. M. Laborde (1) cite d'excellents résultats obtenus par lui chez un névropathe atteint de névralgie avec perte de sommeil. M. Dumontpallier l'a employée également avec succès dans la névralgie faciale, sciatique et intercostale.

La napelline est un médicament qui peut devenir précieux par suite de sa toxicité relativement faible, et sa grande solubilité dans l'eau qui permet de l'employer facilement en injections hypodermiques.

Toxicologie. — L'aconit est un poison des plus violents. C'est un poison narcotico-âcre. A dose toxique, les préparations d'aconit ou d'aconitine occasionnent des nausées, des vomissements, des coliques violentes, une salivation abondante. La respiration devient pénible ; il y a dilatation de la pupille, ataxie motrice (parésie du train postérieur chez les animaux), puis somnolence, coma, mouvements convulsifs de la tête en arrière et du corps entier, suivis d'une évacuation abondante d'urine.

Pour combattre l'empoisonnement par l'aconitine, on a préconisé le *tannin*, l'iodure de potassium ioduré; mais ces deux antidotes n'empêchent pas sensiblement l'intoxication de suivre sa marche si la dose est mortelle. On cite (2) un cas d'empoisonnement par la teinture d'aconit dans lequel la morphine, en injections hypodermiques, a été employée avec succès.

M. Laborde préconise d'une façon spéciale la *respiration artificielle*.

La congestion est la forme dominante des altérations organiques, dues à l'intoxication aconitique. Il y a irritation

(1) Gazette médicale 1883.

(2) *New-York medical Record*, 1879.

et rougeur des muqueuses de la bouche, de l'œsophage et de l'estomac, quelquefois ulcération du duodénum et épanchements biliaires à la surface de l'intestin.

Le foie, la rate, les reins sont congestionnés. Les poumons présentent des plaques ecchymotiques.

Le cœur qui s'est arrêté en diastole, est distendu par une certaine quantité de sang liquide, contenant quelquefois des caillots et de couleur noire-vineuse.

La recherche du poison devra surtout être dirigée vers les organes de la nutrition. On examinera d'abord si l'estomac ou les matières vomies ne contiennent pas des débris de végétaux dont l'examen microscopique pourra déceler la nature. Puis, on recherchera l'aconitine par le procédé de Stass, dans l'appareil digestif et le foie, et on la caractérisera au moyen des réactions indiquées.

CONCLUSIONS.

Les aconits constituent des médicaments actifs et utiles. Mais de nombreuses causes, précédemment énumérées, rendent inconstantes les préparations de ces végétaux.

Nous avons vu de plus que l'on pouvait obtenir des alcaloïdes de composition constante à l'état de pureté presque absolu, et doués des mêmes propriétés physiologiques et thérapeutiques que la plante elle-même. On en arrive donc à cette conclusion toute naturelle qu'il y aurait avantage, dans beaucoup de cas, à employer les préparations d'aconitine de préférence aux préparations faites avec la plante elle-même.

FIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie,
Membre correspondant de l'Institut,
G. CHANCEL.

Vu :
Le Directeur de l'École,
J.-E. DIACON.

LISTE DES PRÉPARATIONS

Poudre d'aconit.

Alcoolature d'aconit.

Teinture d'aconit.

Extrait alcoolique d'aconit.

Ether oxalique.

Sulfocyanure d'ammonium.

Acide aconitique.

Aconitate de chaux.

Acide tartrique.